

Aus dem Institut für Klinische Strahlenheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Professor Dr. L. Diethelm)

ANGIOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR
VASKULARISATION DES MYELOSARKOMS T 58 DER RATTE
BEI SUBKUTANER IMPLANTATION

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
NORBERT DOETSCH
aus Koblenz

Mainz 1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554426_0100

Aus dem Institut für Klinische Strahlenheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Professor Dr. L. Diethelm)

ANGIOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR
VASKULARISATION DES MYELOSARKOMS T 58 DER RATTE
BEI SUBKUTANER IMPLANTATION

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
NORBERT DOETSCH
aus Koblenz

Mainz 1974



Fachbereichs-Dekan:	Professor Dr. R. Wolf
Referent:	Professor Dr. L. V. Habighorst
Korreferent:	Professor Dr. L. Diethelm

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Juni 1974

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	S. 4
II.	Material und Methode	S. 8
III.	Ergebnisse	S. 11
	A. Makroangiographie	S. 11
	1. Gefäßdislokationen	S. 11
	2. Gefäßobstruktion, Gefäßstenosen	S. 13
	3. Gefäßdilatationen	S. 15
	4. Prätumorale Arterien-schlängelung Posttumorale Venen-schlängelung	S. 16
	5. Gefäßvermehrung Vermehrte intratumorale Vaskularisation Intratumorale Gefäß-schlängelungen	S. 18
	6. Arteriovenöse Shuntverbindungen Vorzeitige Venenfüllung Kaliberstarke Venen	S. 21
	7. Atypische Gefäßendigungen	S. 23
	8. Vaskuläre Seen Kontrastmittelaustritte	S. 25
	B. Mikroangiographie	S. 32
IV.	Diskussion	S. 39
V.	Zusammenfassung	S. 45
VI.	Literatur	S. 47

I. Einleitung

Der angiographische Nachweis von Tumoren beruht auf der Darstellung einer eigenen Tumervaskularisation und auf Beziehungen des Tumors zu den Gefäßen seiner Umgebung.

Auf Grund histologischer Untersuchungen ist seit langem bekannt, daß sich Angioarchitektur von Tumoren und Wandaufbau der Tumorgefäße von der normalen Organgefäßversorgung wesentlich unterscheiden. So berichtet RIBBERT (21) 1904 über Tumorgefäße als atypisches Röhrennetz aus einfachen, dilatierten Endothelschläuchen mit aneurysmatischen Ausbuchtungen und cavernösen Umgestaltungen.

GOLDMANN (5) vermißte bei Tumorgefäßen eine normale Verästelung. Er fand dagegen eine rasche Auflösung in Kapillaren, kaum große Gefäßstämme, geschlängelte und korkenzieherartig gewundene Tumorgefäße. Arterien und Venen im Tumorbereich zeigten histologisch eine unterschiedliche Beteiligung: während die Arterien im allgemeinen nur bis in die oberflächlichen Muskellagen vom Tumor infiltriert werden, zeigte sich ein häufiges Durchsetzen der Venenwand mit Tumoreinbruch im Sinne einer Endophlebitis carcinomatosa. HASEGAWA, KANNO und SAITO (6, 8, 22) fanden im Tumor die präformierten Arterien erweitert, verlängert und vermehrt.

Auf der Basis solcher morphologischer Veränderungen wiesen zahlreiche Autoren, zum Beispiel DOS SANTOS (24) 1950,

BILLING u. LINDGREN (2) 1944, PAPE u. SEYSS (20) 1951, OTTO (19) 1954 und SCHOBINGER (26) 1958 auch bei angiographischen Untersuchungen am Menschen Zeichen des Tumorstadiums nach. So zeigte DOS SANTOS (23) 1948 angiographische Unterscheidungsmerkmale zwischen Osteomyelitiden und Knochentumoren. Diese Untersuchungen wurden von MAURER, ROHR u. MARTENS (16) und MAURER, ROHR u. STENGER (17) 1966 fortgeführt.

Durch genauere serienangiographische Beobachtungen menschlicher Tumoren wurden von SCHOLZ (28) 1953 und MARGULIS u. MURPHY (15) 1958 folgende Merkmale als spezifische Malignitätszeichen einer Geschwulst angesehen: lange Verweildauer des Kontrastmittels in der Geschwulst, abartige Tumorgefäße, arteriovenöse Kurzschlußverbindungen, Gefäßvermehrung, Kaliberschwankungen und Kontrastmittelsehen. Diese Angaben wurden durch v. KEISER und Mitarbeiter (9, 10) 1965 und VOGLER (32) 1966 bestätigt und um die Kriterien vorzeitige Venenfüllung, Gefäßschlingungen und ungeordnete Verzweigungen erweitert.

Neben der Unterscheidung in maligne und benigne Tumoren glaubten SCHOBINGER, LIN u. MOSS (27) 1958 und TIWISINA (29, 30) 1957 unter gewissen Umständen eine Artdiagnose an Hand des Gefäßmusters stellen zu können. VOGLER u. DEU (33) 1955 unterscheiden dagegen nur gefäßarme und gefäßreiche Tumoren bei malignen und benignen Geschwülsten.

In tierexperimentellen Untersuchungen, die nach der "transparent-chamber" Methode vitalmikroskopisch durchgeführt wurden, waren entsprechende Befunde erhoben worden. IDE, BAKER u. WARREN (7) 1935, ALGIRE u. CHALKLEY (1) 1945, MERWIN u. ALGIRE (18) 1956, WILLIAMS (35) 1951 verpflanzten dabei ganze Tumorstücke und stellten fest, daß das Gefäßsystem des Transplantates durch ein neues System aus dem Wirtsorganismus ersetzt wird.

WITTE u. GOLDENBERG (36, 37) führten 1965 und 1966 vitalmikroskopische Untersuchungen in der Hamsterbackentasche durch. Sie wiesen im einzelnen eine Hyperämie in den ersten 24 Stunden nach Implantation nach, daran anschließend eine korkenzieherartige Spiralisierung der Gefäße. Die Gefäßversorgung wird nach ihren Untersuchungen in den ersten Tagen durch eine Erweiterung der vorhandenen Gefäße sichergestellt, erst dann kommt es zur Proliferation neuer Gefäße.

Weitere Untersuchungen wurden postmortal beim tumortragenden Tier oder an einzelnen isolierten Tumoren durchgeführt. 1923 zeigte KREYBERG (11) mit Tuscheinjektionen, daß Gefäßveränderungen schon vor einer durch Teerpinselung induzierten Tumorbildung nachweisbar sind. Ebenfalls mit Tuscheinjektionen stellte 1927 LEWIS (12) die Gefäße von Fibrosarkomen, Spindelzellsarkomen, Rundzellsarkomen, Adenofibromen der Mamma und Adenocarcinomen bei Ratten dar und fand für jeden Tumor

typische Gefäßmuster. MARGULIS, CARLSSON u. McALISTER (14) bestätigten 1961 mit angiographischen Untersuchungen an Mäusen diese Befunde und zeigten, daß histologisch verwandte Tumoren auch vergleichbare Gefäßstrukturen besitzen. Von allen Autoren werden die oben genannten Malignitätszeichen bestätigt; es wurden keine Unterschiede zwischen transplantierten und spontan entstandenen Tumoren festgestellt.

Die Entwicklung der Gefäßversorgung von Tumoren kann beim Menschen nicht von Anfang an und fortlaufend beobachtet werden, da die Diagnose einer Geschwulst meist erst in fortgeschrittenen Stadien gestellt wird und dann zu sofortigen therapeutischen Konsequenzen führt. Wiederholte Angiographien sind dem Patienten nur in Einzelfällen zumutbar. Der zeitliche Ablauf der Tumorgefäßentwicklung kann daher nur im Tierexperiment dargestellt werden.

Die Kenntnisse über die Entwicklung der für Malignome als charakteristisch angesehenen angiographischen Symptome sind lückenhaft, da Untersuchungen in verschiedenen Wachstumsphasen eines Tumors bisher nicht vorliegen. Weiterhin ist die Mitbeteiligung von Arterien und Venen an der Tumervaskularisation noch nicht getrennt untersucht.

Am Modell eines Transplantationstumors der Ratte wurden deshalb folgende Fragestellungen untersucht:

1. Zu welchem Zeitpunkt der Tumorentwicklung treten die einzelnen angiographischen Symptome auf?
2. Bestehen Unterschiede in der Beteiligung von Arterien und Venen an der Tumervaskularisation?

II. Material und Methode

Die Untersuchungen wurden durchgeführt an 61 erwachsenen, 180 bis 200 Gramm schweren männlichen und weiblichen Albinoratten eines einheitlichen Inzuchtstammes (Sprague-Dawley NIH/Han). Die Ratten wurden in Gruppen von 10 - 15 Tieren in einem Stall gehalten und mit Pressfutter und Wasser ad libitum gefüttert.

Als Tumor wurde das Myelosarkom T 58 von OBERLING u. GUERIN transplantiert. Es wird seit 1965 im Institut für Klinische Strahlenkunde, Mainz, durch fortgesetzte Transplantation gehalten. Das Tumormaterial wurde etwa 20 Tage nach Implantation bei Tumorgrößen von 3 - 5 cm Durchmesser entnommen, die zentrale Nekrose entfernt, als vital angesprochenes Tumorgewebe zerkleinert und mit physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt. 0,4 ml der Tumorsuspension wurde den vorgesehenen Tieren subkutan in die rechte Leiste implantiert. Auf diese Weise wurde der Tumor eines Tumorträgers auf etwa 10 bis 15 Tiere übertragen.

Zur fortlaufenden Beobachtung der Tumorgefäßentwicklung wurden am 3., 5., 8., 11., 15., 17., 19., 21., 23. und 25. Tag nach Tumorumplantation Vasographien angefertigt. Zur Gefäßdarstellung wurden die Tiere etwa 5 - 10 Minuten vor Abtöten in Chloroform durch subkutane Injektion von 0,5 ml Liquemin^R unter die Bauchhaut heparinisiert. Bei den abgetöteten Tieren wurde der

Thorax eröffnet und durch den rechten Vorhof in die Vena cava inferior eine mit Wasser gefüllte und somit luftleere Knopfkanüle zur Venographie eingeführt. Zur Arteriographie wurde bei anderen Tieren durch den linken Ventrikel eine Knopfkanüle in die Aorta gelegt. Kopf und obere Extremitäten wurden abgetrennt, nach Einbinden der Knopfkanülen erfolgte die Kontrastfüllung mit konstantem Druck aus einer Infusionsflasche.

Als Kontrastmittel wurde Mikropaque^R verwendet, eine handelsübliche Bariumsulfataufschwemmung, die zu gleichen Teilen mit Leitungswasser verdünnt war. Nach vollständiger Füllung wurden Aufnahmen in mehreren Ebenen angefertigt. Als Filmmaterial wurde ein feinzeichnender, folienloser Mammographiefilm (Definix-Kodak) verwendet. Die Filme wurden unter Weichstrahlbedingungen (40 KV) belichtet. Von einzelnen Tieren wurden zusätzlich Aufnahmen der isolierten Tumoren angefertigt.

Zur Mikroangiographie erfolgte die Präparation der Tiere in gleicher Weise. Als Kontrastmittel wurde Mikropaque^R verwendet, das mit 95 Teilen Wasser verdünnt wurde. Diese Aufschwemmung wurde 6 Stunden zum Absetzen der größeren Teilchen stehengelassen, beim Einfüllen des Kontrastmittels wurden Tierkörper und Kontrastflüssigkeit im Wasserbad auf der konstanten Temperatur von 37 Grad Celsius gehalten. Die Füllung erfolgte 1 Stunde lang unter konstantem Druck von 80 mmHg. Abschließend wurden die Tumoren herauspräpariert und in 5 %iger Formalinlösung fixiert.

Von den so fixierten Tumoren wurden Schnitte für die Mikroangiographie mit einer Schichtdicke von 240μ mit dem Gefriermikrotom angefertigt. Korrespondierende Schnitte mit einer Schichtdicke von 20μ wurden mittels Paraffineinbettung zur histologischen Untersuchung hergestellt. Die histologischen Untersuchungen erfolgten mit Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Die mikroangiographischen Aufnahmen wurden als Durchsicht-Mikroradiographie mit Micro 60 (C. H. F. Müller) angefertigt. Als Filmmaterial wurden direkt mikroskopierbare Röntgenplatten verwendet (Gevaert Scientia E 56 NUC, etwa 500 Linien/mm), Exposition etwa 5 - 10 Minuten bei 20 KV mit 8 mA, Fokus-Film-Abstand 25 cm, Entwicklung etwa 8 Minuten in Refinol (Agfa Gevaert). Die mikroangiographischen Untersuchungen wurden am 6., 10., 14. und 18. Tag nach Tumorimplantation vorgenommen.

III. Ergebnisse

A. Makroangiographie

Aus der intravitalen angiographischen Tumordiagnostik sind mehrere Einzelsymptome bekannt; sie werden zum Beispiel von DIETHELM und Mitarbeitern (3) 1969 aufgeführt und in prätumore, intratumore und posttumore Gefäßveränderungen aufgegliedert. Die Symptome, die als morphologische Veränderungen im statischen Bild der postmortalen Angiographie zu erfassen sind, wurden an verschiedenen Untersuchungstagen überprüft. Funktionelle Befunde der Tumordurchblutung, wie sie in der intravitalen Serienangiographie dargestellt werden können, entgehen einer postmortalen Gefäßfüllung.

1. Gefäßdislokationen

Tabelle 1

Arteriographie

Tag nach Tumorimplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	25
Tierzahl	4	4	4	4	3	2	2	2	2	2
Symptom- häufigkeit	0	0	2	3	0	0	0	0	0	0

Tabelle 2

Venographie

Tag nach Tumorimplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	25
Tierzahl	4	4	4	4	3	2	2	2	2	1
Symptom- häufigkeit	1	0	1	2	3	2	2	2	0	1

Bei subkutaner Tumorimplantation zeigen sich nur selten Verdrängungserscheinungen an größeren Arterien (siehe Tabelle 1). Der Tumor ist peripher lokalisiert ohne direkte Nachbarschaft größerer Arterienstämme.

Dagegen zeigen sich bei Venographien häufig bogige Verdrängungen erweiterter Venen (siehe Abb. 6). Dieses Symptom taucht vereinzelt bereits in frühen Entwicklungsstadien (3., 8. Tag) auf, vom 15. Tag an mit großer Regelmäßigkeit (siehe Tabelle 2), jedoch in unterschiedlicher Ausprägung.

2. Gefäßobstruktionen

Gefäßstenosen

Tabelle 3

Arteriographie

Tag nach Tumorimplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	25
Tierzahl	4	4	4	4	3	2	2	2	2	2
Symptom- häufigkeit	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 4

Venographie

Tag nach Tumorimplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	25
Tierzahl	4	4	4	4	3	2	2	2	2	1
	a) Obstruktion									
Symptom- häufigkeit	0	0	1	0	1	1	1	1	0	1
	b) Stenose									
	0	0	0	0	2	0	1	0	1	0

Zu keinem Zeitpunkt fanden sich im Arteriogramm Verschlüsse oder Arterienstenosen (siehe Tabelle 3).

Im Venogramm zeigten sich vom 15. Tag an vereinzelt Obstruktionen und Stenosen (siehe Tabelle 4). Auf Grund des Gefäßbildes kann nicht entschieden werden, ob es sich um Kompression, Tumoreinbruch oder Thrombosen in der

Umgebung des Tumors handelt. Stenosen können im allgemeinen auf Druck durch den Tumor und Tumorummauerung zurückgeführt werden, jedoch können auch Kaliberschwankungen den Eindruck von Stenosierungen erwecken.

3. Gefäßdilatationen

Tabelle 5

Arteriographie

Tag nach Tumorimplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	25
Tierzahl	4	4	4	4	3	2	2	2	2	2
Symptom- häufigkeit	0	0	2	2	0	1	0	2	0	0

Tabelle 6

Venographie

Tag nach Tumorimplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	25
Tierzahl	4	4	4	4	3	2	2	2	2	1
Symptom- häufigkeit	1	2	4	3	3	1	2	2	2	1

Gefäßerweiterungen von Arterien sind Ausdruck einer verstärkten Blutzufuhr; bei Venen weisen sie auf einen vermehrten oder behinderten Blutabfluss hin.

Die Arterien zeigen dieses Symptom zwar des öfteren während der gesamten Beobachtungszeit (siehe Abb. 4), doch blieb die Ausprägung nur gering im Vergleich zu den Venen (siehe Tabellen 5 und 6).

Im Venogramm waren Gefäßerweiterungen viel häufiger und deutlicher ausgeprägt. Schon am 3. Tag zeigten sich erweiterte abführende Venen, vom 8. Tag an ist ein sehr kaliberstarkes venöses Geflecht bei fast allen Tieren mit großer Regelmäßigkeit nachzuweisen (siehe Abb. 2, 5 und 6).

4. Präumorale Arterien-schlängelungen

Postumorale Venen-schlängelungen

Tabelle 7

Arteriographie

Tag nach Tumorimplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	25
Tierzahl	4	4	4	4	3	2	2	2	2	2
Symptom- häufigkeit	0	2	3	4	3	2	2	2	2	1

Tabelle 8

Venographie

Tag nach Tumorimplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	25
Tierzahl	4	4	4	4	3	2	2	2	2	1
Symptom- häufigkeit	2	1	2	1	3	2	1	2	2	0

Schlängelungen von Gefäßen können auf zwei verschiedene Ursachen zurückgeführt werden: sie können einerseits Symptom einer atrophischen Organverkleinerung sein, andererseits Ausdruck eines Gefäßwachstums. Bei unseren Untersuchungen können die beobachteten Schlängelungen nur durch ein gesteigertes Wachstum der Gefäße erklärt werden.

Unter dem Einfluß des rasch wachsenden Tumors kommt es zu einer Erweiterung der vorhandenen Gefäße. Zusätzlich wird durch intra- und extratumorale arteriovenöse Shuntverbindungen der gesamte Blutdurchfluß dieser Region gesteigert.

Die daraus resultierende Vergrößerung des Gefäßquerschnittes ist aber immer mit einem gleichzeitigen Längenwachstum verbunden. Diese Gefäßverlängerung führt zu Schlängelungen der betroffenen Arterien und Venen.

Schlängelungen der prätumoralen Arterien und posttumoralen Venen finden sich bei subkutaner Tumoralokalisation vereinzelt schon am 3. und 5. Tag nach der Implantation (siehe Abb. 1). Das Symptom tritt bei den Venen früher, etwas später dann auch bei den Arterien auf (siehe Tabellen 7 und 8). Bei späteren Untersuchungen, vom 15. bis 25. Tag, treten Gefäßschlängelungen prä- und posttumoral mit großer Regelmäßigkeit auf und sind meist auch deutlich, manchmal sogar sehr stark ausgeprägt (siehe Abb. 6 und 7).

5. Gefäßvermehrung

Vermehrte intratumorale Vaskularisation

Intratumorale Gefäßschlängelungen

Tabelle 9

Arteriographie

Tag nach Tumorisplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	25
Tierzahl	4	4	4	4	3	2	2	2	2	2
a) extratumorale Gefäßvermehrung										
	3	3	3	4	3	2	2	2	2	2
b) intratumorale Gefäßvermehrung am Tumorrand										
	0	0	2	4	3	1	2	2	1	1
Symptom- häufigkeit										
c) intratumorale Gefäßvermehrung in umschriebenen Arealen										
	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
d) intratumorale Gefäßvermehrung diffus verteilt										
	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0
e) intratumorale Gefäßschlängelungen										
	0	2	3	3	3	1	0	1	1	0

Tabelle 10

Venographie

Tag nach Tumorimplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	25
Tierzahl	4	4	4	4	3	2	2	2	2	1
a) extratumorale Gefäßvermehrung										
	3	4	4	4	3	2	1	2	2	1
b) intratumorale Gefäßvermehrung am Tumorrand										
	0	0	2	0	2	2	2	1	1	1
c) intratumorale Gefäßvermehrung in umschriebenen Arealen										
	0	0	3	0	1	0	0	0	0	0
d) intratumorale Gefäßvermehrung diffus verteilt										
	2	3	0	4	0	0	0	0	0	0
e) intratumorale Gefäßschlängelungen										
	0	0	3	3	1	0	2	1	0	1

Zu allen untersuchten Zeitpunkten ist die prä-, intra- und posttumorale Gefäßvermehrung ein Hauptsymptom. Dieses Symptom ist bereits am 3. Tag nach Tumorimplantation erkennbar. Die venöse Gefäßvermehrung ist quantitativ in den frühen Stadien bis etwa zum 11. Tag wesentlich stärker ausgeprägt

und eindrucksvoller als die arterielle (siehe Abb. 1 und 2).

Im Arteriogramm finden sich zunächst nur zarte, leicht vermehrte, gering geschlängelte Arterien, die den Tumor bei einer Größe von 0,5 - 1,0 cm Durchmesser umgeben (siehe Abb. 3). Diese diskrete Gefäßvermehrung ist in den frühen Tumorstadien nur durch Vergleich mit der gesunden Gegenseite aufzufinden.

Bei subkutanen Tumoren liegt in allen Größenstadien ein ausgesprochen peripherer Versorgungstyp vor, bei dem die Gefäße den Tumor außen umgeben und mit kleinen Seitenästen radiär einstrahlen (siehe Abb. 4 und 7).

Die Venen sind, auch in frühen Tumorstadien, an Zahl und Weite stärker als die Arterien.

Etwa ab dem 11. Tag nach Implantation zeigen sich im Tumor gefäßfreie Zentren, die von einer Zone mit Kontrastmittelaustritten und vaskulären Seen umgeben sind. Nach außen schließt sich eine Tumorschale mit dichter Vaskularisation an, wobei jetzt die sehr feinkalibrigen Arterien an Zahl überwiegen, die Venen jedoch durch ihre Weite auffallen. Besonders die unmittelbar den Tumor umgebenden Venen sind in fortgeschrittenen Tumorstadien meist zu dicht geschlängelten varikösen Konvoluten erweitert (siehe Abb. 4 und 5).

Schlängelungen intratumoraler Arterien und Venen lassen sich zu fast allen Zeitpunkten feststellen. Ihr Nachweis und ihre exakte Lokalisation ist auch bei Darstellung in zwei Ebenen, besonders in späteren Stadien infolge Überlagerungen erschwert. Solche Gefäßveränderungen, die im Lupenbereich liegen, sind nur mit Hilfe der Mikroangiographie exakt zu erfassen.

6. Arteriovenöse Shuntverbindungen

Vorzeitige Venenfüllung

Kaliberstarke Venen

Tabelle 11

Arteriographie

Tag nach Tumorimplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	25
Tierzahl	4	4	4	4	3	2	2	2	2	2
a) a-v-Shunts, frühe Venen										
Symptom- häufigkeit	1	1	0	4	3	2	2	2	2	2
b) kaliberstarke Venen										
	0	1	0	2	3	1	0	1	0	1

Im makroangiographischen Größenbereich sind im postmortalen Angiogramm intratumorale arteriovenöse Kurzschlußverbindungen nicht zu lokalisieren. Das aus der klinischen Serienangiographie bekannte indirekte Zeichen arteriovenöser Shunts, die vorzeitige Venenkontrastierung, ist im postmortalen Angiogramm nicht als zeitliches Füllungsergebnis zu erfassen, da hier nur eine statische und passive Gefäßfüllung vorliegt. Die veränderte Hämodynamik durch arteriovenöse Shunts kann daher bei postmortaler Angiographie nur an dem Auftreten gefüllter intra- und posttumoraler Venen im Arteriogramm erkannt werden. Das Symptom "kaliberstarke Venen" im Arteriogramm ist hiermit eng verbunden, so daß eine gemeinsame Besprechung erfolgen kann.

Zeichen arteriovenöser Shunts zeigten sich bei einzelnen Tieren schon vor dem 8. Tag, also zu einem Zeitpunkt, in dem noch keine vaskulären Seen und Kontrastmittelaustritte zu erkennen sind (siehe Tabellen 11, 14 und 15). Vom 11. Tag an sind regelmäßig und meist sehr ausgeprägt Zeichen arteriovenöser Kurzschlüsse zu erkennen. Die abführenden kaliberstarken Venen kommen auch in frühen Stadien nicht aus dem Tumorzentrum, sondern immer aus dem Tumorraudgebiet (siehe Abb. 4).

Die größeren Arterienstämme zeigen schon in den ersten Tagen nach der Implantation neben sich schwach kontrastierte Begleitvenen, die auf der intakten Gegenseite nicht gefüllt sind. In späteren und fortgeschrittenen Tumorstadien treten im Angiogramm sehr starke, varikös geschlängelte Venen auf, die den Tumor ringsherum umspinnen. Im Gefäßbild des Tumors überwiegt jetzt, trotz Kontrastmittelinjektion vom arteriellen Schenkel her, die Venenfüllung (siehe Abb. 7).

7. Atypische Gefäßendigungen

Tabelle 12

Arteriographie

Tag nach Tumorimplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	25
Tierzahl	4	4	4	4	3	2	2	2	2	2
a) abrupte Endigungen	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
b) büschelförmige Endigungen	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0
c) knäueelförmige Endigungen	0	2	0	0	3	0	0	0	0	0

Tabelle 13

Venographie

Tag nach Tumorimplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	25
Tierzahl	4	4	4	4	3	2	2	2	2	1
a) abrupte Endigungen	0	0	1	2	1	0	1	0	0	0
b) büschelförmige Endigungen	0	0	1	3	0	1	0	0	1	0
c) knäueelförmige Endigungen	0	2	0	2	1	0	0	0	0	0

Intratumorale atypische Gefäßendigungen, bei denen von DIETHELM und Mitarbeitern (3) die Symptome abrupte Endigung, büschelförmige Endigung und Gefäßknäuel unterschieden werden, konnten zwar bei mehreren Tieren dargestellt werden; derartige Gefäßbefunde liegen aber bei makroangiographischer Darstellung trotz Lupenbetrachtung besonders wegen zahlreicher Gefäßüberlagerungen an und unter der Grenze des noch sicher erfaßbaren Größenbereichs. Die genannten Symptome waren vorwiegend zwischen dem 5. und 17. Tag zu erkennen. In späteren Studien waren sie infolge ausgedehnter intratumoraler Kontrastmittelextrasate nicht mehr abgrenzbar.

8. Vaskuläre Seen - Kontrastmittelaustritte

Tabelle 14

Arteriographie

Tag nach Tumorimplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	25
Tierzahl	4	4	4	4	3	2	2	2	2	2
Symptom- häufigkeit	0	0	0	4	3	2	2	2	1	1

Tabelle 15

Venographie

Tag nach Tumorimplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	25
Tierzahl	4	4	4	4	3	2	2	2	2	1
Symptom- häufigkeit	0	0	1	1	2	1	0	2	2	0

Vaskuläre Seenbildung und intratumorale umschriebene Kontrastmittelaustritte sind in der intravitalen Diagnostik Zeichen typischer intratumoraler Gefäßveränderungen und Hinweise auf Tumornekrosen. Im postmortalen Angiogramm können im Einzelfall, trotz konstanten Füllungsbedingungen ohne Überdruck, Artefakte nicht sicher ausgeschlossen werden.

Das sehr rasch wachsende Myelosarkom T 58 zeigt entsprechend dem makroskopischen Auftreten von Tumornekrosen auch im Angiogramm sehr regelmäßig intratumorale Kontrastmittelaustritte, gehäuft vom 11. Tag nach Tumorimplantation an (siehe Abb. 4, 5, 6 und 7).

Intratumorale Kontrastmittelaustritte kommen etwas häufiger im Arteriogramm als im Venogramm zur Darstellung. Der Unterschied beruht wahrscheinlich in der antegraden Füllungsrichtung beim Arteriogramm, die mit der Richtung des Blutstroms erfolgt, im Gegensatz zur retrograden, nur postmortal möglichen Venenfüllung.

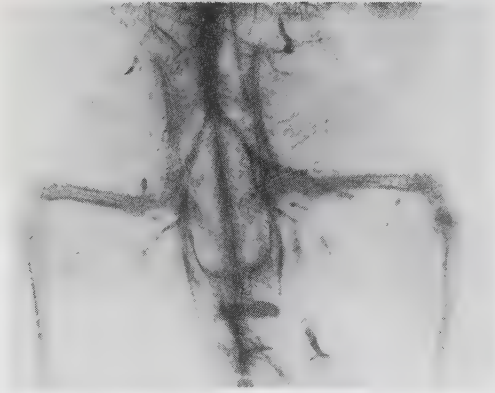


Abb. 1 Venogramm, 5. Tag nach Tumorimplantation, Rückenlage.
Erbsgroßer subkutaner Tumor in rechter Leiste, der
von einem zarten Netz geschlängelter Venen
umgeben ist.

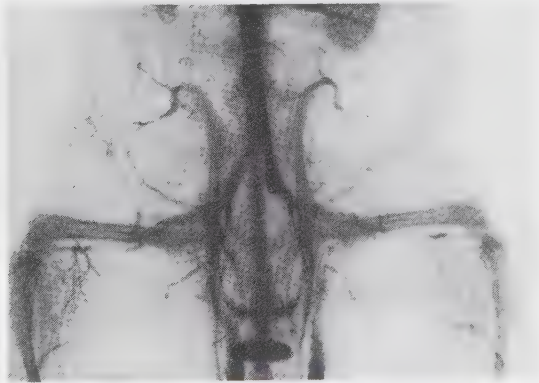


Abb. 2 Venogramm, 8. Tag nach Tumorimplantation, Rückenlage.
Tumor in rechter Leiste mit Durchmesser von etwa 1 cm.
Darstellung zahlreicher erweiterter peritumoraler
Venien, weitgestellte abführende Venen.



Abb. 3 Arteriogramm, 8. Tag nach Tumorimplantation, Rückenlage. Ovaler Tumor in rechter Leiste, der von einem zarten Netz geschlängelter Arterien umsponnen wird. Im Vergleich zur Gegenseite erweiterte zuführende Arterie.



Abb. 4 Arteriogramm, 11. Tag nach Tumorimplantation, Schrägaufnahme. Erweiterte zuführende Arterie, schalenförmige Anordnung kleinster Tumorarterien in Tumorperipherie, zahlreiche Extravasate in den inneren Tumorschichten. Darstellung weiter abführender Venen als Zeichen arteriovenöser Shunts.



Abb. 5 Venogramm, 11. Tag nach Tumorimplantation, Rückenlage. Weite geschlängelte Venen umgeben schalenförmig den Tumor, stark erweiterte abführende Venen, besonders im Vergleich zur Gegenseite erweiterte V. lumbalis dextra. Kontrastmittelextravasate im Tumor.

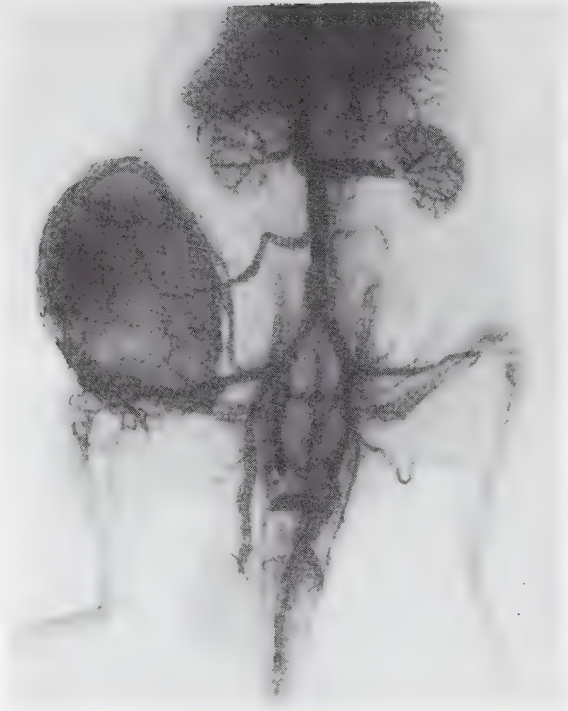


Abb. 6 Venogramm, 19. Tag nach Tumorimplantation, Rückenlage. Großer Tumor in rechter Leiste, der von dichten Venengeflechten umgeben ist. Abfluß über Venenäste zur V. iliaca, V. lumbalis und V. thoracica lateralis. Abbruch einzelner großer Venenstämme, fleckförmige Kontrastmittelaustritte im Tumor.



Abb. 7 Arteriogramm, 25. Tag nach Tumorimplantation, Rückenlage. Großer Tumor ist in seiner Peripherie von zahlreichen kleinen Gefäßen umgeben, nach innen folgt eine Zone dichter Extravasate, Tumorzentrum gefäßfrei. Auffüllung zahlreicher Venen über arteriovenöse Shunts.

B. Mikroangiographie

Grundlegende Untersuchungen der Mikrozirkulation in tumorösen Geweben wurden von LINDGREN (13) 1945, SCHEID (25) 1960 und URBACH (31) 1963 durchgeführt. LINDGREN (13) füllte Operationspräparate menschlicher Tumoren mit Kontrastmittel und fertigte Röntgenaufnahmen an. Gleichzeitig konnte er in histologischen Präparaten mit Blutkörperchenfärbungen auch kleinste Gefäße darstellen. SCHEID (25) beschrieb die Reaktionen der Mikrozirkulation in Carcinomen bei Mäusen und Ratten auf äußere Reizungen; außerdem stellte er die Gefäße mit Tuscheinjektionen dar. Ausschließlich kapilläre Gefäße von Hauttumoren beim Menschen wurden von URBACH (31) mit histologischen und mikropolarographischen Methoden beobachtet.

Unsere histologischen und mikroangiographischen Untersuchungen des subkutan implantierten Myelosarkom T 58 ergab zu den verschiedenen Zeitpunkten nach Transplantation folgende Ergebnisse:

6. Tag

Im subkutanen Bindegewebe finden sich abgegrenzte Zellnester des teils trabeculär, teils solide wachsenden, bindegewebsarmen Tumors. In der Nachbarschaft zeigt sich eine sklerosierende, teils abszedierende Entzündung sowie ein örtlich unterschiedlich stark ausgeprägtes interstitielles Ödem. Peritumoral zeigen sich weite Gefäßlumina

mit dünner Wandung vom embryonalen Typ (Sinusoide).

Im Mikroangiogramm findet sich ein zirkulär angeordnetes dichtes Tumorgefäßnetz. Es besteht eine Diskrepanz zwischen den vergleichsweise zarten zuführenden Gefäßen der Tumorumgebung und dem dichten, unregelmäßig erweiterten, wirren Gefäßnetz der äußeren Tumorschale. Die Gefäße zeigen hier zahlreiche Kalibersprünge mit plump aufgetriebenen Gefäßstrecken, unregelmäßigen Aufzweigungen und Schlängelungen. Auffällig ist die etwa gleiche Länge fast aller Tumorgefäße, die zum Zentrum des Tumors hin abrupt abbrechen. Hier kommt es zu teils fleckförmigen, teils diffusen Kontrastmittelaustritten (siehe Abb. 8 und 9).

10. Tag

Der trabeculär wachsende, bindegewebsarme Tumor zeigt ausgedehnte Nekrosen. Herdförmig vermehrt zeigen sich peritumoral ektatische Sinusoide.

Mikroangiographisch findet sich ein ausgeprägter peripherer Versorgungstyp mit radiär angeordnetem wirrem Gefäßnetz der Tumorschale und unmittelbaren Tumorumgebung. Die Tumorgefäße brechen gleichmäßig an der inneren Grenze der Gefäßschale ab.

14. Tag

Der Tumor zeigt sich histologisch mit einer breiten Bindegewebsschale, die an keiner Stelle durchbrochen wird, abgegrenzt. In dieser Bindegewebsschale und in den

äußersten Tumorrandabschnitten finden sich weite Sinusoide (siehe Abb. 11).

Im Mikroangiogramm zeigt sich gegenüber dem 10. Tag keine Änderung. Wieder kommt eine dichte Gefäßschale zur Darstellung (siehe Abb. 10).

18. Tag.

Das umgebende Bindegewebe ist stark ödematös aufgelockert und zeigt ektatische Gefäße. Der Tumor ist von landkartenartigen Nekrosebezirken durchsetzt. In den peripheren Tumorabschnitten zeigen sich abschnittsweise sehr dichte Tumorgefäße (siehe Abb. 12).

Im Mikroangiogramm findet sich in gleicher Weise wie in den früheren Tumorstadien ein ausgeprägter peripherer Versorgungstyp mit dichtem Netz aus ungleich weiten, teils plump ektatischen, teils geschlängelten dichten Gefäßnetzen. Nach zentral hin brechen die Gefäße abrupt ab und gehen in Kontrastmittelaustritte im Bereich der Tumornekrosen über.



Abb. 8 Mikroangiogramm, 6. Tag nach Tumorimplantation, 40-fache Vergrößerung. Tumorperipherie schalenartig vaskularisiert mit dichtem wirren Gefäßnetz, das eine annähernd gleich breite Tumorschicht versorgt. Tumorzentrum (oben) gefäßfrei.

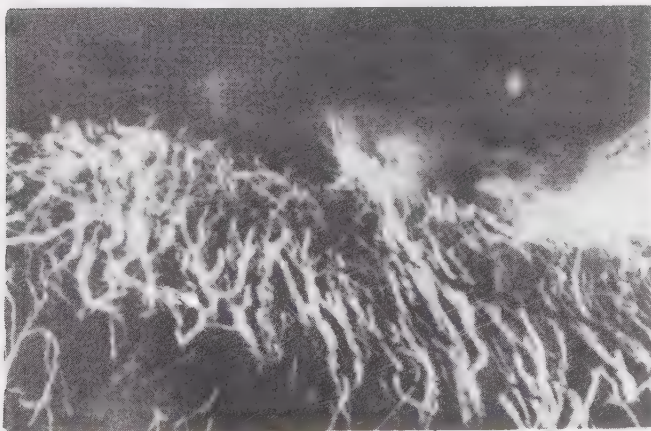


Abb. 9 Mikroangiogramm, 6. Tag nach Tumorimplantation, 40-fache Vergrößerung. Am Rand der vaskularisierten Tumorschale diffuse Kontrastmittelaustritte in das Tumorzentrum.



Abb. 10 Mikroangiogramm, 14. Tag nach Tumorimplantation, 40-fache Vergrößerung. Schlängelung, Spiralisierung, starke Kaliberschwankungen der sehr dichten Tumorgefäße.

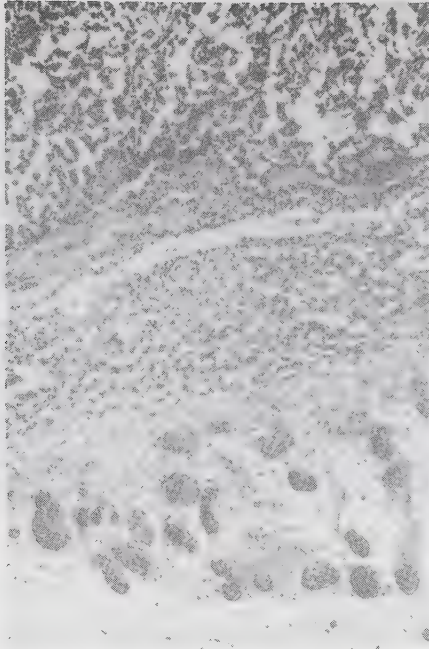


Abb. 11 Myelosarkom T 58, 14. Tag nach subkutaner Tumorimplantation. Hämatox.-Eosin, 100-fache Vergrößerung. Oben zentrale Tumornekrose teils mit Blutungen, in Bildmitte vitale Tumorschale, weite Gefäßlumina in der den Tumor umgebenden Bindegewebsschicht.

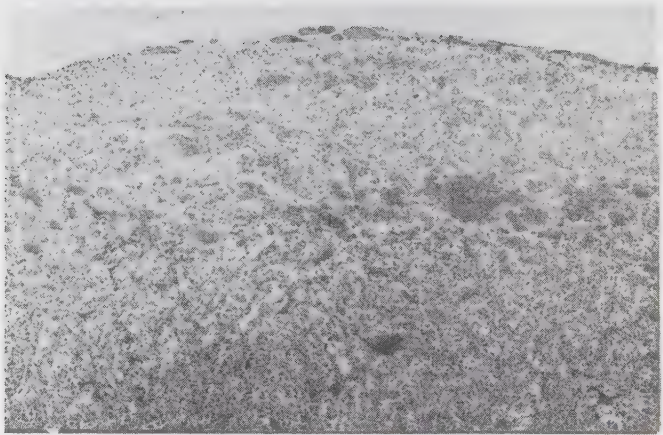


Abb. 12 Myelosarkom T 58, 18. Tag nach subkutaner
Tumorimplantation. Hämatox.-Eosin, 40-fache
Vergrößerung. Vitale periphere Tumorschale zeigt
zahlreiche prall gefüllte, dünnwandige Gefäß-
lumina.

IV. Diskussion

Verlaufsbeobachtungen zur Entwicklung von Tumorgefäßen wurden im Schrifttum bisher nur vereinzelt mitgeteilt. KANNO (8) beobachtete 1934 das Gefäßbild bei implantierten Hasensarkomen. SAITO (22) verglich angiographisch zur gleichen Zeit die Tumorgefäßentwicklung mit den Veränderungen, die durch eine Röntgenbestrahlung hervorgerufen werden. Beide fanden bei den unbehandelten Tumoren, daß die größte in der Nachbarschaft des Tumors liegende Arterie schon bald in die Tumorversorgung einbezogen wird. Im gleichen Jahr beobachtete HASEGAWA (6) ebenfalls mit Angiographien von Hasensarkomen zunächst eine Erweiterung, Verlängerung und Vermehrung der vorhandenen Arterien; später fand er Schlingelungen und Verlaufsänderungen. IDE, BAKER und WARREN (7) zeigten 1939 als erstes Symptom die Neubildung von Gefäßen, später unterschiedliche Kaliberstärken bei Arterien und Venen, schließlich eine kranzförmige Anordnung der Gefäße in der Peripherie. Auch MARGULIS, CARLSSON u. McALISTER (14) teilten 1961 auf Grund von Untersuchungen an 7 verschiedenen, subkutan implantierten Mäusetumoren mit, daß Gefäßvermehrung und Gefäßschlingelungen schon früh auftreten und während des Tumorwachstums unverändert bleiben. Bei den verschiedenen Tumoren zeigten sich unterschiedliche Gefäßbilder.

WITTE u. GOLDENBERG (36, 37) führten 1965 und 1966 vital-mikroskopische Untersuchungen an in Hamsterbackentaschen

implantierten Tumoren durch. Zunächst trat eine Hyperämie mit Weitstellung der kleinen Gefäße auf; anschließend kommt es zu Schlingelungen und Spiralisierungen, später massiven Dilatationen, Kaliberschwankungen und Aussackungen auch der größeren Gefäße. Erst in diesem Stadium werden Gefäße neu gebildet. Zuletzt werden Verformungen und Verdrängungen der Gefäße nachgewiesen.

Die wechselseitigen Beziehungen von Tumor und Gefäßentwicklung rückten in den letzten Jahren erneut in den Blickpunkt durch den Nachweis eines die Gefäßbildung stimulierenden Faktors (tumour angiogenesis factor - TAF), der von der Tumorzelle produziert wird und die zum weiteren Tumorwachstum notwendige Gefäßeinsprossung induziert (FOLKMAN 1971) (4). Erste therapeutische Überlegungen zur immunologischen Blockierung des TAF werden diskutiert.

Unsere postmortal-angiographischen Untersuchungen des subkutan implantierten Myelosarkoms T 58 ergaben, daß die bekannten angiographischen Tumorsymptome nicht immer alle vorliegen, sondern in den verschiedenen Entwicklungsphasen des Tumors in unterschiedlicher Häufigkeit und Ausprägung nachzuweisen sind. Es konnten dabei unterschieden werden:

1. Symptome, die während der gesamten Beobachtungszeit auftraten.
2. Symptome, die in frühen Tumorstadien auftraten (Frühsymptome).

3. Symptome, die in fortgeschrittenen Tumorstadien auftreten (Spätsymptome).

Das auffallendste Symptom während der gesamten Beobachtungszeit ist die Gefäßvermehrung im Tumorbereich. Schon bevor der noch kleine Tumor als Weichteilschatten erkennbar ist, ist im Vergleich zur Gegenseite eine deutlich vermehrte Gefäßfüllung im Bereich des Tumorimplantats zu erkennen. Im weiteren Verlauf des Geschwulstwachstums vermehren sich auch zu- und abführende Gefäße nicht nur in unmittelbarer Nähe des Tumors, sondern auch an der Thoraxwand und in der Leistenregion.

In den ersten Tagen erscheinen die Gefäße im Tumorbereich diffus vermehrt; teilweise zeigt sich auch schon jetzt, wie regelmäßig in der folgenden Zeit, daß sich um den Tumor herum ein dichtes Geflecht kleiner Arterien und Venen bildet. Dieses Geflecht, das von größeren Gefäßstämmen versorgt beziehungsweise drainiert wird, umgibt den Tumor schalenartig.

Ein während der gesamten Beobachtungszeit festzustellendes Symptom sind Gefäßschlängelungen. Dieses Symptom wird sowohl im arteriellen wie im venösen Gefäßschenkel mit zunehmendem Tumorwachstum quantitativ stärker. Betroffen sind die prätumoralen, zuführenden Arterien, noch stärker die abführenden posttumoralen Venen. Im Tumorrinnern sind nur wenige Gefäße im makroangiographisch darstellbaren Größenbereich betroffen.

Gemeinsam mit der Schlingelung tritt eine Gefäßerweiterung auf, die besonders im Venogramm dargestellt werden kann. Die mit Tumorentwicklung in Zahl und Ausmaß zunehmenden, weiten Venen umspinnen den Tumor und sammeln sich in größeren Venenstämmen der Thoraxwand, im Leistenbereich zur Vena iliaca hin. Der Hauptabfluß erfolgt über die große, paarig angelegte Vena lumbalis. Der Vergleich mit der Gegenseite läßt die starke Erweiterung erkennen. Zu Beginn der Beobachtungszeit hat die Vena lumbalis auf der Tumorseite etwa das Kaliber der Vena testicularis, erreicht in fortgeschrittenen Tumorstadien fast die Weite der Vena cava inferior.

Schon in relativ frühen Stadien und dann während der gesamten Beobachtungszeit findet sich bei Füllung vom arteriellen Schenkel eine gleichzeitige Darstellung der Venen als Zeichen arteriovenöser Shuntverbindungen. In frühen Tumorstadien zeigen sie sich als schwach kontrastierte Begleitvenen der Arterien. In späteren Zeitpunkten werden die varikös erweiterten Venen im Arteriogramm mit aufgefüllt; die Zahl der arteriovenösen Kurzschlußverbindungen vermehrt sich offenbar mit dem Geschwulstwachstum.

Symptome, die ausschließlich in den frühen Tumorstadien auftreten, waren nicht zu registrieren. Intratumorale Gefäßvermehrungen waren jedoch in den frühen Stadien besonders auffällig, da sie hier noch nicht von den später dominierenden starken Gefäßvermehrungen in der

Tumorumgebung überlagert waren. Deshalb konnten in Frühstadien auch atypische Gefäßendigungen (abrupt, büschelförmig, knäuelförmig) makroangiographisch dargestellt werden. Es ist anzunehmen, daß auch zu späteren Zeitpunkten solche Symptome vorhanden sind; sie sind aber als Veränderungen im Lupenbereich nur noch schwer abgrenzbar.

Spätsymptome, die die Ausbildung von Nekrosen im Tumorrinnern anzeigen, sind vaskuläre Seen und Kontrastmittelaustritte. Sie sind besonders im Übergangsgebiet von vitalem Gewebe zur Nekrose lokalisiert und im Mikroangiogramm an der inneren Begrenzung der vaskularisierten Tumorschale zur Nekrosezone dargestellt. Bei Füllung vom arteriellen Schenkel aus zeigen sich solche Veränderungen vom 11. Tag an.

In späteren Stadien des Tumorwachstums treten Stenosen und Obstruktionen von Venen auf; im Angiogramm ist dabei nicht zu unterscheiden, ob es sich um Tumoreinbrüche, Kompressionen von außen oder um Thrombosen handelt.

Die angiographische Symptomatik ändert sich somit quantitativ und qualitativ mit dem Tumorwachstum. Aus dem Auftreten der einzelnen Symptome kann auf Veränderungen des Tumors geschlossen werden. Gefäßvermehrung und Gefäßdislokation zeigen das expansive Wachstum an, vaskuläre Seen und Kontrastmittelaustritte eine zentrale Tumornekrose.

Solchen Änderungen des Gesamteindrucks im makroangiographischen Befund steht eine weitgehende Konstanz der mikroangiographischen Symptomatik gegenüber. Hier zeigt sich in allen Stadien beim subkutan implantierten Tumor eine konzentrische Schichtung um die zentrale Nekrose. Das subkutan implantierte Myelosarkom T 58 zeigt einen ausgesprochen peripheren Gefäßtyp mit reichlicher Versorgung der peripheren Tumorschichten und gefäßlosem Tumorzentrum.

Bemerkenswert ist, daß im Gesamteindruck des Tumorangiogramms in den fortgeschrittenen Tumorstadien auch im Arteriogramm die Füllung der Venen dominiert. Die Gefäßdilatation als hervorstechendes Symptom ist das typische Symptom der Venen, ein Eindruck, der durch die an den Venen stärkere Schlingelung verstärkt wird. Ähnliche Beobachtungen wurden bereits von WILLIAMS (35), WATERS u. GREEN (34) mitgeteilt.

V. Zusammenfassung

Am subkutan in eine Leiste implantierten Myelosarkom T 58 der Ratte wurde die Ausbildung der Gefäßversorgung eines schnell wachsenden Tumors untersucht. In verschiedenen Stadien der Tumorentwicklung wurden postmortale Arteriographien, Venographien und Mikroangiographien mit korrespondierenden histologischen Schnitten angefertigt.

Bei Überprüfung der aus der intravitalen Tumordiagnostik beim Menschen bekannten angiographischen Symptome zeigte sich, daß diese in Abhängigkeit von der Tumorentwicklung auftreten. Auffallendstes Symptom während der gesamten Beobachtungszeit ist die Gefäßvermehrung im Tumorbereich, daneben Gefäßerweiterungen und Gefäßschlängelung. Diese Symptome sind an den Venen früher und insgesamt stärker ausgeprägt nachzuweisen. In mittleren Stadien der Tumorentwicklung, etwa ab 11. Tag nach Tumorimplantation, treten regelmäßig Zeichen intratumoraler arteriovenöser Shunts auf. Aus der zentralen Tumornekrose resultieren die als Spätsymptome nachgewiesenen vaskulären Seen und Kontrastmittelextravasate. In späten Stadien treten weiterhin Stenosen und Verschlüsse von Venen auf.

Bei subkutaner Tumorimplantation ergibt sich, wie auch die Mikroangiographie zeigt, in allen Stadien eine konzentrische Anordnung der Tumorgefäße mit peripher dichter Tumor-

vaskularisation und gefäßfreiem Tumorzentrum. Die angiographische Symptomatik ändert sich jedoch quantitativ und qualitativ mit dem Tumorwachstum. Aus dem Auftreten der einzelnen Symptome kann auf Veränderungen des Tumors geschlossen werden.

VI. Literatur

1. ALGIRE, G. H., H. W. CHALKLEY:

Vascular Reactions of Normal and Malignant Tissues
in Vivo. I. Vascular Reactions of Mice to Wounds and
to Normal and Neoplastic Transplants.

J. Nat. Cancer Inst. 6 (1945), 73 - 85

2. BILLING, L., A. G. H. LINDGREN:

Die pathologisch-anatomische Unterlage der Geschwulst-
arteriographie. Eine Untersuchung der arteriellen
Gefäße des Hypernephroms und des Magenkarzinoms.

Acta radiol. (Stockh.) 25 (1944), 625 - 640

3. DIETHELM, L., W. FISCHER, L. V. HABIGHORST,
C. H. SCHWEIKERT, D. WESSINGHAGE:

Angiographische und szintigraphische Untersuchung
an einigen seltenen Knochentumoren.

Radiologe 9 (1969), 311 - 317

4. FOLKMANN, J.:

Tumor Angiogenesis: Therapeutic implications.

Engl. J. Med. 285 (1971), 1182 - 1186

5. GOLDMANN:

Die Beziehungen des Gefäßsystems zu den malignen
Neubildungen.

Z. Krebsforsch. 5 (1907), 39 - 48

6. HASEGAWA, K.:

Experimental Study of the Nutritious Blood Vessels
of Sarkoma of Rabbits.

Gann 28 (1934), 32 - 34

7. IDE, A. G., N. H. BAKER, S. L. WARREN:

Vascularization of the Brown-Pearce Rabbit
Epithelioma Transplant as Seen in the Transparent
Ear Chamber.

Amer. J. Roentgenol. 42 (1939), 891 - 899

8. KANNO, M.:

Sciagraphical Studies on the Changes in the Blood
Vessels in the Vicinity of Sarkoma transplanted into
the Internal Organs of the Rabbit.

Gann 28 (1934), 351 - 357

9. v. KEISER, D., J. BECKER:

Kombinierte Anwendung neuer radiologischer Methoden in
der Tumordiagnostik.

Langenbeck's Arch. klin. Chirurgie 311 (1965), 292 - 309

10. v. KEISER, D., W. WENZ, D. BEDUHN:

Die Bedeutung der Katheterangiographie der Bauchorta
und ihrer Gefäße für die Abdominaldiagnostik.

Langenbeck's Arch. klin. Chirurgie 311 (1965), 191 - 208

11. KREYBERG, L.:

Über präcanceröse Gefäßveränderungen.

Virchows Arch. Pathol. Anat. 273 (1923), 367 - 440

12. LEWIS, W. H.:

The vascular pattern of tumors.

Bull. Johns Hopkins Hosp. 41 (1927), 156 - 162

13. LINDGREN, A. G. H.:
The Vascular Supply of Tumors with Special
Reference to the Capillary Angioarchitekture.
Acta Pathol. et Microbiol. Scand. 22 (1945), 493 - 522
14. MARGULIS, A. R., E. CARLSSON, W. A. McALISTER:
Angiography of Malignant Tumors in Mice.
Acta radiol. (Stockh.) 56 (1961), 179 - 192
15. MARGULIS, A. R., Th. O. MURPHY:
Arteriography in Neoplasms of Extremities.
Amer. J. Roentgenol. 80 (1958), 330 - 339
16. MAURER, H.-J., H. ROHR, Ch. MARTENS:
Die Arteriographie in der Diagnostik von Knochen-
und Weichteiltumoren der Extremitäten.
In: K. E. LOOSE: Angiographie - Methoden, Indikationen,
Ergebnisse. Stuttgart 1966, S. 184 - 188
17. MAURER, H. J., H. ROHR, M. STENGER:
Arteriographische Untersuchungen zur Differential-
diagnose zwischen Osteomyelitis und Sarkom.
Radiol. Austriaca, XV (1966), 127 - 132
18. MERWIN, R. M., G. H. ALGIRE:
The Role of Graft and Host Vessels in the
Vascularization of Grafts of Normal and
Neoplastic Tissue.
J. Nat. cancer Inst. 17 (1956), 23 - 33
19. OTTO, E.:
Angiographische Diagnostik von Knochengeschwülsten.
Dtsch. Med. Wschr. 79 (1954), 143 - 144

20. PAPE, R., R. SEYß:

Zur Beurteilung des Mesenchyms bei malignen
Prozessen unter Berücksichtigung arteriographischer
Befunde.

Fortschr. Röntgenstr. 75 (1951), 138 - 144

21. RIBBERT, H.:

Über das Gefäßsystem und die Heilbarkeit der
Geschwülste.

Dtsch. Med. Wschr. 22 (1904), 801 - 803

22. SAITO, M.:

Über die Veränderungen der röntgenologischen
Gefäßbilder des Sarkoms nach Röntgenbestrahlung.

Gann 28 (1934), 372 - 375

23. DOS SANTOS, R.:

Arteriographie in the Diagnosis of Osteomyelitis
and Neoplasms in Bone.

J. Bone Joint Surg. 30-B (1948), 213

24. DOS SANTOS, R.:

Arteriography in Bone Tumours.

J. Bone Joint Surg. 32-B (1950), 17 - 29

25. SCHEID, P.:

Funktionelle Besonderheiten der Mikrozirkulation
im Karcinom.

Bibl. anat. 1 (1960), 327 - 335

26. SCHOBINGER, R.:

The Arteriographic Picture of Metastatic Bone Disease.

Cancer, Philad. (1958), 1264 - 1268

27. SCHOBINGER, R., RU KAN LIN, H. C. MOSS:

Significance of the Venous Phase in Arteriographic Studies of Bone and Soft Tissue Tumors.

Cancer, Philad. (1958), 315 - 321

28. SCHOLZ, O.:

Die diagnostische Bedeutung der Arteriographie bei Extremitätentumoren.

Zbl. Chir. 78 (1953), 1054 - 1059

29. TIWISINA, Th.:

Angiographische Studien bei gutartigen Geschwülsten der Gliedmaßen.

Fortschr. Röntgenstr. 87 (1957), 199 - 205

30. TIWISINA, Th.:

Angiographische Studien bei bösartigen Geschwülsten der Gliedmaßen.

Fortschr. Röntgenstr. 87 (1957), 206 - 210

31. URBACH, F.:

Anatomy and Pathophysiology of Skin Tumor Capillaries.

National Cancer Institute Monograph 10 (1963), 539 - 552

32. VOGLER, E.:

Arteriographie der Extremitäten.

Radiol. Austriaca, XV (1966), 107 - 110

Lebenslauf

Ich, Norbert Doetsch, wurde am 01.07.1948 als Sohn der Eheleute Theodor und Magdalene Doetsch, geb. Grimm, in Koblenz geboren.

Ostern 1955 wurde ich in der Freiherr von Stein Schule, Koblenz, eingeschult. Ab Ostern 1959 besuchte ich das Staatl. Eichendorff-Gymnasium Koblenz und bestand dort am 20. Juni 1967 die Reifeprüfung.

Im Wintersemester 1967/68 begann ich an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz das Medizinstudium und legte dort am 25.09.1968 meine Naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 18.03.1970 meine Ärztliche Vorprüfung ab. Die Ärztliche Prüfung bestand ich am 22. Juni 1973 an der Universität in Mainz.

Seit 01. August 1973 bin ich als Medizinalassistent im St. Elisabeth-Krankenhaus in Lahnstein tätig.

